

ease // Am. J. Med. Sci. – 2001. – Vol. 321, № 2. – P.113-123.

5. Mollnau H., Schulz E., Daiber A., Baldus S., Oelze M., August M., Wendt M., Walter U., Geiger C., Agrawal R., Kleschyov A.L., Meinertz T., Munzel T. Nebivolol prevents vascular NOS III uncoupling in experimental hyperlipidemia and inhibits NADPH oxidase activity in inflammatory cells. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2003. – Vol. 23, № 4. – P. 615-621.

6. Vapaatalo H., Mervaala E. Clinically important factors influencing endothelial function. // Med. Sci. Monit. – 2001. – Vol. 7, № 5. – P. 1075-1085.

## **КОРОНАРОРАСШИРЯЮЩИЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ БЕТА-АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ АНТАГОНИСТОВ, ОПОСРЕДОВАННЫЕ ОКСИДОМ АЗОТА**

**Козловский В. И.<sup>1</sup>, Хлопицкий С.<sup>2</sup>**

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>,  
Беларусь, Ягеллонский университет<sup>2</sup>, Польша.*

Бета-адренергические антагонисты широко применяются при лечении ряда сердечно-сосудистых заболеваний. Как известно, в патогенезе этих расстройств большую роль играет снижение активности эндотелиального оксида азота. Данные о влиянии бета-адренергических антагонистов на эндотелиальную синтазу оксида азота недостаточны. Известно, что кардиоселективный бета-адренергический антагонист небиволол обладает периферическим сосудорасширяющим действием, связанным с активацией продукции эндотелиального оксида азота (Cockcroft J.R. et al, 1995). Считается, что сосудорасширяющим действием обладает только L-изомер небиволола, а бета-адреноблокирующее действие характерно для D-небиволола (Van de Water A. et al, 1988). Предполагается, что механизм NO-зависимого сосудорасширяющего действия небиволола может быть связан с активацией бета-2 (Broeders M.A. et al, 2000) или бета-3 адренорецепторов (Gosgnach W. et al., 2001). Информация о возможном влиянии других бета-адренергических антагонистов на генерацию оксида азота эндотелием сосудов отсутствует.

В нашем исследовании было изучено влияние на коронарные сосуды изолированного сердца морской свинки ряда бета-адренергических антагонистов первой генерации (неселективных) – пропранолола, надолола, пиндолола, второй генерации (кардиоселективных) – атенолола, метопролола и третьей генерации (обладающих периферическим сосудорасширяющим действием) – небиволола (D- и L-изомеров), а также лабеталола, обладающего свойствами антагани-

ста альфа- и бета-адренорецепторов. Целью исследования было 1) установить, какие из перечисленных препаратов обладают прямым коронарорасширяющим действием; 2) оценить вклад оксида азота в механизм данного эффекта; 3) проверить, зависит ли коронарорасширяющий эффект бета-адренергических антагонистов от взаимодействия с каким-либо из подтипов адренорецепторов.

#### *Материал и методы исследования*

Исследования проводились на изолированном сердце морской свинки (метод Лангендорфа). После анестезии пентобарбиталом (30 – 40 мг/кг) и вскрытия грудной клетки сердца изолировались, промывались в холодном физиологическом растворе, и коронарное русло перфузировалось ретроградно через аорту под постоянным давлением 60 мм. рт. ст., используя аппарат Лангендорфа (Hugo Sachs Electronics). В качестве перфузионного раствора использовали раствор Кребса - Хензелейта.

Количество жидкости, протекающее через сердце в единицу времени, соответствовало величине коронарного потока. В течение всего эксперимента величина коронарного потока измерялась с помощью ультразвукового датчика, записывалась и анализировалась с помощью специальной программы (PSCF. EXE-IGEL, Польша).

Для исследования влияния соединений на коронарный поток они вводились в коронарное русло путём инфузии. Для оценки механизма сосудорасширяющего действия использовали неселективный ингибитор синтазы оксида азота – L-N<sup>G</sup>- нитроаргинина метиловый эфир (L-NAME,  $10^{-4}$  М), антагонист бета-1/бета-2 адренорецепторов надолол ( $10^{-5}$  М) и антагонист альфа-1/альфа-2 адренорецепторов фентоламин ( $10^{-5}$  М).

#### *Результаты исследований и их обсуждение*

Из исследованных нами соединений увеличение коронарного потока вызывали D- и L-изомеры небиволола (начиная с концентрации  $10^{-6}$  М), карведилол (начиная с  $3 \cdot 10^{-6}$  М) и пропранолол (начиная с  $10^{-5}$  М).

Остальные бета-адренергические антагонисты не увеличивали коронарный поток в изолированном сердце морской свинки. Коронарорасширяющий эффект небиволола, карведилола и пропранолола значительно снижался в присутствии L-NAME (см. таблицу) и не изменялся надолом и фентоламином.

Итак, на модели изолированного сердца морской свинки два бета-адренергических антагониста третьей генерации – небиволол и

карведилол – обладают коронарорасширяющим действием, механизм которого связан с генерацией оксида азота (скорее всего, эндотелиального происхождения). Интересно, что NO-зависимое коронарорасширяющее действие характерно для обоих изомеров небиволола. На первый взгляд, это противоречит литературным данным о том, что только L-небиволол обладает сосудорасширяющим действием. Мы считаем, что это противоречие объясняется тем, что в целостном организме вазодилатация при введении D-небиволола маскируется рефлекторным сужением сосудов, развивающимся в ответ на снижение сократимости сердца вследствие блокады бета-адренорецепторов.

Таблица.

Влияние L-NAME ( $10^{-4}$  М) на коронарорасширяющий эффект небиволола, карведилола и пропранолола (все –  $10^{-5}$  М)

Препарат	Прирост коронарного потока (мл/мин)	
	без L-NAME	в присутствии L-NAME
D-небиволол	$6,40 \pm 0,83$	$3,80 \pm 1,04^*$
L-небиволол	$6,86 \pm 0,79$	$3,24 \pm 0,71^*$
карведилол	$4,28 \pm 0,72$	$1,12 \pm 0,19^*$
пропранолол	$2,20 \pm 0,15$	$0,77 \pm 0,15^*$

Примечание: \* - статистически достоверное отличие по сравнению с ответом без L-NAME ( $p < 0,05$ ).

Из других исследованных нами бета-адренергических антагонистов только пропранолол в относительно больших концентрациях вызвал коронарорасширяющий эффект, который также был опосредован оксидом азота. Ранее в одной из работ сообщалось о способности пропранолола активировать продукцию оксида азота в периферических сосудах (Mota-Filipe H. et al, 1995).

Как показали наши данные, NO-зависимые коронарорасширяющие свойства небиволола, карведилола и пропранолола не зависят от взаимодействия с каким-либо из подтипов адренорецепторов. Ранее нами сообщалось об отсутствии сосудистых эффектов, опосредованных бета-3 адренорецепторами в изолированном сердце морской свинки (Kozlovski V.I. et al, 2003), поэтому участие данного подтипа рецепторов в механизме активации продукции оксида азота вышеуказанными бета-адренергическими антагонистами представляется сомнительным.

Таким образом, мы установили, что D- и L-изомеры небиволола, карведилол и пропранолол на модели изолированного сердца морской свинки обладают коронарорасширяющим действием, опосредованным

оксидом азота и не зависящим от взаимодействия с каким-либо из подтипов адренорецепторов.

#### *Литература*

1. Broeders M.A., Doevendans P.A., Bekkers B.C. et al. Nebivolol: a third-generation beta-blocker that augments vascular nitric oxide release: endothelial beta(2)-adrenergic receptor-mediated nitric oxide production // *Circulation*. - 2000. - Vol. 102. - P. 677-684.
2. Cockcroft J.R., Chowiecnyk P.J., Brett S.E. et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L- arginine/NO-dependent mechanism // *J Pharmacol Exp Ther*. - 1995. - Vol. 274. - P. 1067-1071.
3. Gosgnach W., Boixel C., Nevo N. et al. Nebivolol induces calcium-independent signaling in endothelial cells by a possible beta-adrenergic pathway // *J Cardiovasc Pharmacol*. - 2001. Vol. 38. - P. 191-199.
4. Kozlovski V.I., Chlopicki S., Gryglewski R.J., Effects of two beta-3 agonists, CGP 12177A and BRL 37344, on coronary flow and contractility in isolated guinea pig heart // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. - 2003. Vol. 41. - P. 706-713.
5. Mota-Filipe H., Castro M., Gao T., Rico J.M. Effect of DL-propranolol on nitric oxide production in perfused rat hindquarters // *Eur J Pharmacol*. - 1992. - Vol. 213. - P. 227-233.
6. Van de Water A., Xhonneux R., Reneman R.S., Janssen P.A. Cardiovascular effects of dl-nebivolol and its enantiomers - a comparison with those of atenolol // *Eur J Pharmacol*. - 1988. - Vol. 156. - P. 95-103.

### **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТАУРИНА В КАЧЕСТВЕ ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТОРА ПРИ ЛПС ИНТОКСИКАЦИИ**

**Милош Т.С., Максимович Н.Е.**

***УО «Гродненский государственный медицинский университет»,  
Беларусь***

Многочисленные данные литературы и собственные наблюдения свидетельствуют не только о функциональном изменении, а и о морфологическом повреждении эндотелия кровеносных сосудов при липополисахаридной (ЛПС) интоксикации организма. Причиной этих нарушений является способность ЛПС, входящих в состав микроорганизмов, вызвать развитие системного воспалительного ответа, причиной которого является индуцирование образования и выброса в кровь разнообразных медиаторов воспаления, среди которых цитокины, производные арахидоновой кислоты, биологические амины, активные формы кислорода, оксид азота, фактор некроза опухолей и др.[4].

Наводнение этими веществами крови является причиной развития септического шока, механизмом развития которого являются вы-